

УДК 616.156.2

ФАРМАКОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН АрмССР Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов

**Влияние плазмы крови на тромбоцитарно-сосудистые эффекты  
простациклина и антагонистов кальция**

(Представлено 9/IV 1988)

Воздействие на сосудистый тонус и агрегацию тромбоцитов является одной из основных целей фармакотерапии расстройств регионарного кровообращения. При этом необходимо учитывать, что эффект используемых лекарственных средств развивается в условиях постоянного воздействия на сосуды и тромбоциты разнообразных по природе и физиологической активности факторов плазмы. Показано, что физиологическая активность плазмы в патологии, в частности при сердечно-сосудистых заболеваниях, изменяется. Плазма приобретает способность влиять на сосудистый тонус и агрегацию тромбоцитов, приводя в основном к их повышению (1). Однако остается неясным, какое значение имеет данное явление для реализации сосудисто-тромбоцитарных эффектов лекарственных средств. Целью настоящей работы явилось изучение влияния плазмы на фармакодинамику простациклина (ПГІ<sub>2</sub>) и антагонистов кальция. Выбор этих препаратов определяется тем, что они реализуют свое воздействие на сосуды и тромбоциты двумя различными, но взаимодополняющими механизмами.

Проведен анализ влияния на сосуды и тромбоциты 20 образцов плазмы крови здоровых лиц и 69—больных с нарушениями мозгового кровообращения (НМК). Среди них было 37 образцов плазмы больных атеросклеротической энцефалопатией и 32—больных инфарктом мозга. Использованные образцы добавлялись к исследуемым объектам в разведении 1:9.

Изучение влияния плазмы на агрегацию тромбоцитов и сократимость спиральной полоски сонной артерии кошки проводилось, как это было описано ранее (1, 2). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ ( $10^{-5}$  М). Сосудистые препараты сокращались под действием калиевой деполяризации (50 мМ), ПГF<sub>2α</sub> ( $10^{-5}$  М) и кофенна ( $10^{-4}$  М). Концентрация внутритромбоцитарного Ca<sup>2+</sup> оценивалась по флуоресценции кальциевого хелатора квин-2АМ на спектрофлуориметре РФ—500 (Япония) (3). Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в образцах плазмы проводили методом преципитации ЦИК полиэтиленгликолем—6000 (4).

Анализ воздействия плазмы на агрегацию кровяных пластинок показал, что пробы плазмы здоровых лиц не оказывают в наших условиях существенного влияния на тромбоциты. Среди больных атеро-

склеротической энцефалопатией в 35% случаев, а больных инфарктом — в 41% случаев наблюдалось усиление агрегации под действием плазмы в 1,5—2 раза. Гораздо реже отмечали понижение агрегируемости клеток — всего в 11,5% случаев. В поисках причин подобного явления было изучено содержание в исследованных образцах плазмы ЦИК, мощных стимуляторов кровяных пластинок (1). Оказалось, что в пробах плазмы, которые оказывают стимулирующее действие на тромбоциты, содержание ЦИК составляет  $3,49 \pm 0,32$  отн. ед. ( $n=26$ ) а в пробах, не влиявших на них, — только  $0,85 \pm 0,12$  отн. ед. ( $n=34$ ,  $p < 0,01$ ). Допустимо, что уровень ЦИК является одной из причин, определяющих воздействие плазмы на кровяные пластинки.

Исследование влияния нифедипина и ПГІ<sub>2</sub> на агрегацию тромбоцитов в контроле и в условиях влияния на них плазмы больных людей показало, что для проб плазмы, стимулирующей агрегацию кровяных пластинок, антиагрегантный эффект ПГІ<sub>2</sub> понижается, менее четко аналогичное явление прослеживается и для нифедипина (табл. 1). При

Таблица 1

Влияние плазмы крови больных ИМК на функциональное состояние тромбоцитов

Исследуемый параметр	Контроль	В присутствии плазмы ( $n=20$ )
Агрегация тромбоцитов, %	59.0 $\pm 2.4$	79.1* $\pm 3.8$
Антиагрегантный эффект ПГІ <sub>2</sub> , %	67.9 $\pm 1.9$	31.4** $\pm 4.1$
Антиагрегантный эффект нифедипина, %	70.8 $\pm 6.4$	51.2 $\pm 3.9$
Базальный уровень Ca <sup>2+</sup> в тромбоцитах, нмоль	66.7 $\pm 9.4$	94.3 $\pm 15.5$
Уровень Ca <sup>2+</sup> в стимулированных тромбоцитах, нмоль	256.5 $\pm 13.8$	599.2** $\pm 17.4$
Уровень Ca <sup>2+</sup> в стимулированных тромбоцитах на фоне ПГІ <sub>2</sub>	125.7 $\pm 18.9$	418.6* $\pm 26.4$
Уровень Ca <sup>2+</sup> в стимулированных тромбоцитах на фоне нифедипина	96.6 $\pm 4.1$	147.2 $\pm 11.5$

*Примечание.* ПГІ<sub>2</sub> и нифедипин использовались в концентрациях, соответствующих ЕС<sub>75</sub>. Здесь и в табл. 2 звездочками отмечены варианты, достоверно отличающиеся от контрольных цифр. Одна звездочка —  $p < 0,05$ , две —  $p < 0,01$ .

этом оказалось, что обладающие этим свойством образцы плазмы способны потенцировать поступление в цитозоль тромбоцитов Ca<sup>2+</sup>, способность же ПГІ<sub>2</sub> и нифедипина препятствовать накоплению Ca<sup>2+</sup> в цитозоле уменьшается (табл. 1). Следовательно, можно заключить, что по крайней мере у части больных ИМК плазма приобретает свойство активировать тромбоциты и уменьшать их чувствительность к некоторым препаратам, причем в основе данного явления лежит увеличение поступления в тромбоциты при активации Ca<sup>2+</sup>.

Поскольку усиление поступления  $\text{Ca}^{2+}$  весьма важно и для изменений сосудистого тонуса, представлял интерес вопрос о возможности влияния плазмы и на реактивность сосудов. Для его изучения было отобрано 11 проб плазмы с максимально выраженной способностью потенцировать агрегацию тромбоцитов и поступление в них  $\text{Ca}^{2+}$ . Оказалось, что эти пробы плазмы способны также усиливать сокращение спиральных полосок сонной артерии, вызванных  $\text{PGF}_2$  и калиевой деполяризацией, но не влияют на сокращение, вызванное кофеином (табл. 2). Поскольку кофеин вызывает сокращение в основном за счет мобилизации внутриклеточных запасов  $\text{Ca}^{2+}$ , вышеприведенные данные можно считать доказательством преимущественного влияния плазмы на потоки  $\text{Ca}^{2+}$  в гладкую мускулатуру извне (<sup>8</sup>). Усиление его поступления, по-видимому, объясняет уменьшение в присутствии этих образцов плазмы способности  $\text{PGI}_2$  и в меньшей степени нифедипина вызывать расширение сосудов (табл. 2).

Таблица 2

Влияние плазмы крови больных НМК на функциональное состояние сосудов

Исследуемый параметр	Контроль	В присутствии плазмы (n=11)
Сокращение сосуда под действием $\text{PGF}_{2\alpha}$ , отн. ед.	4.93 ±0.30	9.10* ±0.65
Сокращение сосуда под действием калиевой деполяризации, отн. ед.	7.00 ±1.51	11.30* ±1.24
Сокращение сосуда под действием кофеина, о н. ед.	3.51 ±0.50	2.84 ±0.71
Сосудорасширяющий эффект $\text{PGI}_2$ ( $5 \cdot 10^{-9}\text{M}$ ), %	69.2 ±3.7	23.7* ±6.4
Сосудорасширяющий эффект нифедипина ( $2 \cdot 10^{-4}\text{M}$ ), %	51.4 ±4.6	24.3* ±8.9

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что у части больных НМК имеет место изменение физиологической активности плазмы, которая приобретает способность потенцировать эффекты агентов, вызывающих спазм сосудов и развитие внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Это явление связано с нарушениями кальциевого гомеостаза кровяных пластинок и гладкомышечных клеток, приводящими к усилению поступления  $\text{Ca}^{2+}$  извне в их цитоплазму. При этом в большей или меньшей степени клетки утрачивают чувствительность к физиологическим и фармакологическим коррегирующим агентам, в частности  $\text{PGI}_2$  и нифедипину. Следовательно, изменение физиологической активности плазмы может в какой-то мере обусловить вариабельность клинической эффективности данных агентов у больных НМК. Можно рекомендовать воздействие на физиологическую активность плазмы в качестве одного из методов, как улучшающих состояние больного, так и влияющих на фармакодинамику используемых для его терапии лекарственных средств.

Остается не вполне ясным, какие именно изменения физико-хими-

ческих свойств плазмы ответственны за вышеописанные явления. Изменение уровня ЦИК, по-видимому, является лишь одним таким фактором. Необходимо также отметить, что плазма может приобрести и противоположные свойства, а именно подавлять агрегацию тромбоцитов. Вероятно, это наложит определенный отпечаток на течение заболевания у данных больных, в частности, может явиться причиной развития геморрагических осложнений. Во всяком случае ясно, что изменение свойств плазмы должно учитываться при обследовании больных НМК и разработке тактики их терапии.

Ереванский  
медицинский институт

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ րդրակից անդամ է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Է. ՀԱԿԻՐՈՎ

Արյան պլազմայի ազդեցությունը պրոստացիկլինի և կալցիումի անտագոնիստների բրոմբրոցիտառ-անոթային էֆեկտների վրա

Ցույց է տրված, որ գլխուղեղային շրջանառության խախտումներով տառապող հիվանդների արյան պլազման ձեռք է բերում ունակություն ուժեղացնել թրոմբոցիտների ագրեգացիան, անոթների կրճատումը և թուլացնել պրոստացիկլինի և կալցիումի անտագոնիստների ազդեցությունը նրանց վրա:

#### ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- <sup>1</sup> Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов, Клетки крови и кровообращение, Ереван, 1985.
- <sup>2</sup> Э.С. Габриелян, С. Э. Акопов, С. М. Ерзинкян и др. Сов. медицина, № 5, 1987.
- <sup>3</sup> R. Tsien, T. Pozzan, T. Rink, J. Cell. Biol., v. 94, № 2 (1982)
- <sup>4</sup> П. В. Барановский, В. С. Данилишина. Лаб дело, № 5 (1982).
- <sup>5</sup> K. Saida, C. Van Breemen, Blood Vessels, v. 20, № 3 (1983).